

DELPHION



My Account

RESEARCH

PRODUCTS

Help

INSIDE DELPHION

Derwent Record

View: Expand Details Go to: Delphion Integrated View

Search: QuickNumber Boolean Advanced Derwent

Email this to a friend

Tools: Add to Work File: Create new Work File Add

Derwent Title: **☒ N-Substituted 2,2-di:phenyl-acetamide enantiomer preparation - from corresponding N-substituted phenyl:glycine derivative and 3-hydroxy:pyrrolidine compound, used e.g. as analgesic**

Original Title: **☒ DE19647538A1: Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinem N-Methyl-N-(1-phenyl-2-(3-hydroxy,pyrrolidin-1-yl)ethyl)-2,2-diphenylacetamid**

Assignee: **MERCK PATENT GMBH** Standard company
Other publications from MERCK PATENT GMBH (MERE)...

Inventor: **ACKERMANN K; BATHE A; BUDAK J; GOTTSCHLICH R; HELFERT B; STEIN I;**

Accession/Update: **1998-287809 / 1999826**
IPC Code: **C07D 207/12 ; C07B 57/00 ;**

Derwent Classes: **B03;**

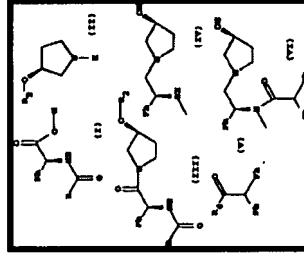
Manual Codes: **B07-D03(Pyrrolidine) , B14-C01(Analgesic) , B14-E10C(Bowel)**

Derwent Abstract:

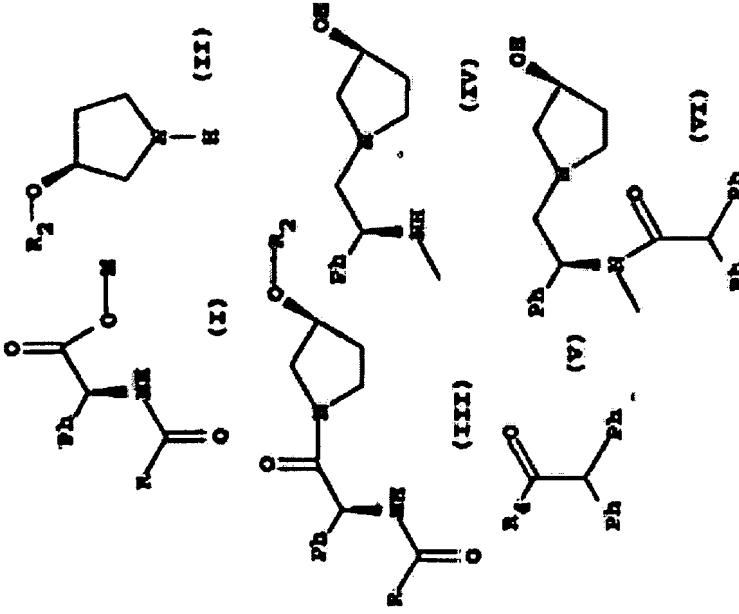
(DE19647538A) Preparation of N-methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamide of formula (VI), or the corresponding N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrrolidin-1-yl)ethyl] compound (VI), comprises: (a) reacting an N-substituted phenylglycine derivative of formula (I) with a compound of formula (II) or its acid addition salt; (b) reducing the resulting N-substituted phenylglycine amide (III) to give N-methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrrolidin-1-yl)ethyl] of formula (IV) (which is optionally converted into an acid addition salt); and (c) reacting (IV) with an activated diphenylacetic acid of formula Ph2CHCOR4 (V) to give (VI), which is optionally converted into an acid addition salt. Acid addition salts of (II), (IV) and (VI) are with HCl, HBr, HI, H2SO4, H3PO4, an organic acid or (for (VI) only) HNO3 or NH2SO3H. The formulae shown are for the preparation of (VI); for preparation of (VI') the starting materials (I) and (II) and intermediates (III) and (IV) are replaced by the other appropriate enantiomers. R = H or OR1; R1 = A, aryl or heteroaryl, Si(R3)3 or COR3; R3 = H, A, aryl or heteroaryl, Si(R3)3 or COR3; R2 = H, A, aryl or alkali metal, alkaline earth metal, ammonium or alkylammonium ion; R4 = F, Cl, Br, I, OA or O-CO-A. The intermediates (IV) and N-methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrrolidin-1-yl)ethyl] (VI') are new compounds.

Use (VI) is a known drug for treating pain (B.J. Pharmaco! (1994), 113, 1317-1327) and inflammatory digestive disorders (DE19523502). (IV) and (VI') are intermediates for (IV) and (VI) respectively (claimed).

Advantage - The method overcomes the problems (such as poor solubility of starting materials and difficulty in purifying the product) associated with known reaction pathways. The present method uses soluble starting compounds and gives enantiomerically pure products, and is therefore more economical.



Images:



Dwg.0/0

Family: [PDF Patent](#) [Pub. Date](#) [Derwent Update](#) [Pages](#) [Language](#) [IPC Code](#)
 DE199647538A1 * 1998-05-20 199826 7 German C07D 207/12
Local appls: DE1996001047538 Filed:1996-11-16 (96DE-1047538)

INPADOC Legal Status:

First Claim:
Show all claims

1. Verfahren zur wahlweisen Herstellung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrorolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid oder N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrorolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid, dadurch gekennzeichnet, daß

- a) ein N-substituiertes Phenylglycinderivat der Formel I

worin
R H, OR¹
R¹ A, Aryl, Heteroaryl, Si(R³)₃, COR³
R³ H, A, Aryl, Heteroalkyl
A geradkettiger oder verzweigter Alkyrest mit 1 bis 6 C-Atomen

M H oder ein Kation aus der Gruppe Alkali-, Erdalkali-, Ammonium- oder Alkylammonium bedeuten, mit einer Verbindung der Formel II

worin R² H, A, Aryl, Heteroalkyl, Si(R³)₃, COR³ und R³ H, A, Aryl, Heteroalkyl bedeuten

oder mit einem Säureadditionssalz der Verbindung der Formel II, der Säuren HCl, HBr, HI, H₂SO₄, H₃PO₄ oder einer organischen Carbonsäure, zu einer Verbindung der Formel III

worin R und R² die oben gegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt wird,

- b) anschließend durch Reduktion in eine Verbindung der Formel IV umgesetzt wird, die gegebenenfalls in ein entsprechendes Säureadditionssalz der Säuren HCl, HBr, HI, H₂SO₄, H₃PO₄ oder in ein Salz einer organischen Carbonsäure umgewandelt wird, und
- c) die so erhaltene Verbindung der Formel IV mit einer aktivierten Carbonsäure der Formel V

worin R⁴ F, Cl, Br, I, OA, O-CO-A, bedeutet,

zu der Verbindung der Formel VI

umgesetzt wird, die gegebenenfalls mit einer anorganischen Säure aus der Gruppe HCl, HBr, HI, Schwefelsäure, Sulfaminsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Orthophosphorsäure, oder mit einer organischen Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt wird, wobei in Stufe a) Edukte in Abhängigkeit vom als Endprodukt gewünschten Enantiomeren eingesetzt werden.

Priority Number:

Application Number	Filed	Original Title
DE1996001047538	1996-11-16	

Chemical Indexing Codes:

Show Markush numbers

Accession Number	Type	Derwent Update	Derwent Title
C1998-089242	C		

1 item found

Title Terms: N SUBSTITUTE DI PHENYL ACETAMIDE ENANTIOMER PREPARATION CORRESPOND N SUBSTITUTE PHENYL GLYCINE DERIVATIVE HYDROXY PYRROLIDINE COMPOUND ANALGESIC

Pricing Current charges

Derwent Searches:	Boolean Accession/Number Advanced
-------------------	---------------------------------------

Data copyright Thomson Derwent 2003

THOMSON
* -

Copyright © 1997-2007 The Thomson Corporation

[Subscriptions](#) | [Web Seminars](#) | [Privacy](#) | [Terms & Conditions](#) | [Site Map](#) | [Contact Us](#) | [Help](#)

⑯ Aktenzeichen: 196 47 538.4
⑯ Anmeldetag: 16. 11. 96
⑯ Offenlegungstag: 20. 5. 98

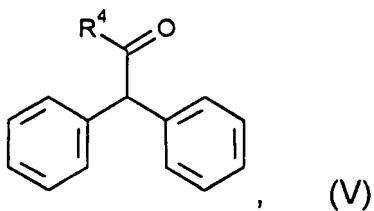
⑯ Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

⑯ Erfinder:
Bathe, Andreas, Dr., 64283 Darmstadt, DE; Helfert, Bernd, 64372 Ober-Ramstadt, DE; Ackermann, Karl-August, 64372 Ober-Ramstadt, DE; Gottschlich, Rudolf, Dr., 64354 Reinheim, DE; Stein, Inge, Dr., 63110 Rodgau, DE; Budak, Jens, 64287 Darmstadt, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑯ Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinem N-Methyl-N-[1-phenyl-2-(-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid
⑯ Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur wahlweisen Herstellung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid oder N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid, sowie der neuen Verbindungen N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan] und N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan], die Zwischenprodukte hergestellt werden.

mel (V)

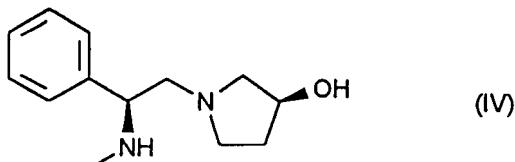
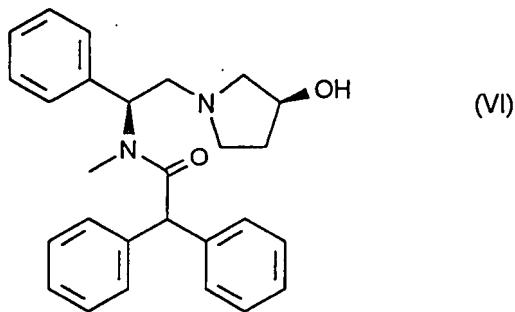


worin

 R^4 F; Cl, Br, I, OA, O-CO-A

bedeutet,

lassen sich aus den freien Basen der Verbindungen der Formel (IV)

oder aus ihren Salzen, gebildet mit HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , H_3PO_4 oder geeigneten organischen Carbonsäuren die enantiomeren Verbindungen der Formel (VI)

in reiner Form herstellen. Vorzugsweise werden diese Verbindungen als Hydrochloride hergestellt, wobei es sich bei der Verbindung N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid um die bekannte Form EMD 61753 handelt; aber auch die entsprechenden Salze mit den übrigen oben genannten Säuren sind analog herstellbar.

Insbesondere ist auf diese Weise durch die letzte Umsetzung mit Diphenylessigsäurechlorid N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid, herstellbar.

Die als Zwischenprodukt synthetisierten Verbindungen der Formel IV lassen sich allgemein durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (I) mit solchen der Formel (II) gewinnen. Vorzugsweise werden in dieser Reaktion Verbindungen der Formel (I) verwendet, in denen R die Bedeutung OR^1 mit R^1 A, Aryl, Heteroaryl, $Si(R^3)_3$, COR^3 und R^3 H, A, Aryl, Heteroalkyl besitzt. Überraschenderweise werden im Gegensatz zur Verwendung der entsprechenden Formylverbindung enantiomerenreine Reaktionsprodukte der Formel (III) erhalten. Auf diese Weise kann vorteilhafterweise die Auf trennung des Racemats entfallen.

Die Umsetzung der Verbindungen (I) und (II) kann in einem beliebigen aprotischen Lösungsmittel erfolgen. Besonders geeignet sind polare aprotische Lösungsmittel aus der Gruppe Diethylether, Petrolether, Aceton, Nitrobenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder andere entsprechende Lösungsmittel. Hierbei werden die Edukte in so viel

Lösungsmittel aufgenommen, daß eine 10 bis 30 prozentige Lösung erhalten wird. Bevorzugt wird die Reaktion in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel durchgeführt.

Die Reaktionen der Verbindungen (I) und (II) erfolgen unter geeigneten Bedingungen bei Temperaturen zwischen 0 bis 50°C. Besonders gute Ergebnisse werden jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 30°C und bei Normaldruck erzielt.

Zur Aktivierung der Edukte ist die Gegenwart eines Hilfsreagens erforderlich. Dieses können Hilfsmittel sein, die auch als Peptidkupplungsreagenzien verwendet werden. Geeignet sind Verbindungen wie beispielsweise Phosphoroxytrichlorid, Phosphorhalogenide der Wertigkeit III und V, Phosgen, Dicyclohexylcarbodiimid, Tributylammoniumsalz des Pyridins, Phenylchlorophosphat, 2-Chlor-1,2,3-trinitrobenzol, Phosphorsäureester, Chlorsulfonylisocyanat, $CH_3SO_2Cl-(C_2H_5)_3N$, $(C_6H_5)_3P-CCl_4-(C_2H_5)_3N$, N,N'-Carbonyldiimidazol, N-(Alkylcarbonyl)-imidazole, Säureanhydride oder Säurechloride und insbesondere Alkylchlorformate, wie Chlorameisensäureethylester. Andere geeignete Hilfsreagenzien sind in verschiedenen Fachbüchern beschrieben, wie z. B. in C. Ferri "Reaktionen der organischen Synthese", R. C. Larock "Comprehensive Organic Transformations; A Guide to Functional Group Preparations", Verlag Chemie, 1989.

Weiterhin ist die Gegenwart einer Base erforderlich. Geeignete sind ebenfalls aus den oben genannten Fachbüchern zu entnehmen. Solche Basen sind beispielsweise tertiäre Amine, wie z. B. Triethylamin. Es können aber auch anorganische Basen hinzugefügt werden. Als anorganische Basen sind insbesondere Carbonate geeignet. Bei Verwendung der Alkalihydroxide, wie NaOH oder KOH ist besonders auf eine genaue Dosierung zu achten, da es sonst zu unerwünschten Nebenreaktionen kommt. Zur Vereinfachung der Aufarbeitung ist es aber auch möglich, das Hydroxypyrrolidin im Überschuß einzusetzen, so daß es selbst als Base wirkt.

Die Aufarbeitung des erhaltenen Reaktionsprodukts (III) kann nach dem Abfiltrieren des angefallenen Niederschlags mit laborüblichen Methoden aus dem Filtrat erfolgen. Beispielsweise besteht eine gängige und geeignete Methode darin, das Lösungsmittel abzudestillieren, das Rohprodukt erneut in einem organischen Lösungsmittel aufzunehmen, die erhaltene Lösung mit Wasser mehrfach zu extrahieren, das Lösungsmittel erneut abzudestillieren und das erhaltene Produkt durch Umkristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. aus Methanol umzukristallisieren. Es sind aber auch andere, dem Fachmann bekannte Aufarbeitungsvarianten möglich, wie z. B. solche, die eine chromatographische Aufreinigung mit einschließen.

Je nach Reaktionsbedingungen, wird das Reaktionsprodukt (III) als freie Base oder als Säureadditionssalz der Säuren HCl, HBr, HI, H_2SO_4 oder einer organischen Carbonsäure aus einem wasserhaltigen Lösungsmittelgemisch erhalten. In letzteren Fällen kann die Isolierung nach der Phasentrennung nach laborüblichen Methoden erfolgen.Die Reduktion der Verbindungen der Formel (III) erfolgt unter Schutzgasatmosphäre, z. B. unter Stickstoffatmosphäre, in Gegenwart eines Hydridtransfer-Reagenz. Geeignete Hydridtransfer-Reagenzien sind solche aus der Gruppe der Metallaluminiumhydride, vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid, Metall-Alkoxy-aluminiumhydride, wie z. B. Li-Triethoxyaluminiumhydrid, Metallborhydride, vorzugsweise $NaBH_4$, oder Boran, wobei zusätzlich die Gegenwart einer Lewissäure erforderlich ist, wie z. B. Bortrifluorid.

Die Reduktion wird vorzugsweise in einem polaren aprotischen und hydridinertem Lösungsmittel durchgeführt. Ge-

eignet sind die gleichen, wie oben bereits genannt. Besonders geeignet sind z. B. Diethylether oder Tetrahydrofuran.

Zur Durchführung der Hydrierung wird eine Verbindung der Formel (III) in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und zu einer Lösung, die das Hydridtransfer-Reagenz in äquimolaren Mengen bzw. in geringem Überschuß enthält, unter Erwärmung zugegeben. Es ist aber auch möglich, die zu hydrierende Ausgangsverbindung vorzulegen und das Hydrierungsreagenz in entsprechender Menge auf geeignete Weise zuzugeben, so daß ein Reaktionsgemisch erhalten wird, worin das Edukt eine Konzentration von 10 bis 25 Gew.-% besitzt, bezogen auf das Lösungsmittel. Zur Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch für mehrere Stunden unter Rückflußbedingungen gerührt. Die Reaktionslösung wird anschließend nach dem Fachmann bekannten Methoden aufbereitet, indem u. a. durch Zugabe eines Lösungsmittelgemisches, bestehend aus einem protonenliefernden und einem aprotischen Lösungsmittel, der Überschuß Hydridtransfer-Reagenz zersetzt wird und das Reaktionsprodukt freigesetzt wird. Als protonenliefernde Lösungsmittel sind z. B. Wasser oder Alkohole wie Ethanol oder Methanol geeignet. Als aprotische Lösungsmittel sind alle oben bereits genannten polaren aprotischen Lösungsmittel geeignet, insbesondere Tetrahydrofuran. Letzteres wird vorzugsweise eingesetzt, da es technisch als wasserfreies Produkt erhältlich ist.

Die Produktaufarbeitung kann nach der Phasentrennung nach laborüblichen Methoden erfolgen. Das erhaltene Rohprodukt kann durch Kristallisierungsmethoden aufgearbeitet werden oder es wird zur Aufarbeitung beispielsweise in einem organischen nicht wassermischbaren Lösungsmittel aufgenommen und mit einem Überschuß einer anorganischen Säure, vorzugsweise Salzsäure, versetzt. Das auf diese Weise gebildete Salz kann anschließend kristallin abgetrennt werden.

Die weitere Umsetzung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan oder dessen Dihydrochlorid zu dem gewünschten Endprodukt N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid (Formel VI, EMD 61753) erfolgt nach Methoden wie sie in DE-A1-40 34 785 und DE-A1-42 15 213 beschrieben sind.

Die im nachfolgenden gegebenen Beispiele werden zur Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung gegeben, können aber nicht dazu dienen, die beanspruchte Erfindung auf diese zu beschränken, da verschiedene Variationen der Beispiele möglich sind und zu dem gewünschten Produkt N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan [Formel (IV)] führen, das als Zwischenprodukt zur Herstellung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid verwendet werden kann.

BEISPIELE

N-substituierte (2S)-2-Phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamide] der Formel III aus (2S)-2-Phenylglycinen der Formel

Beispiel 1

(2S)-N-Formyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid

Aus (2S)-N-Formyl-2-phenylglycin (erhältlich aus (S)-(+)-alpha-Aminophenyllessigsäure und Acetanhydrid/Ameisensäure z. B. nach Huszthy, Peter; Oue, Masatoshi; Bradshaw, Jerald S.; Zhu, Cheng Y.; Wang, Tingmin; et al.,

J.Org.Chem., EN, 57 (20) [1992] 5383-5394) und (3S)-3-Hydroxypyrrolidin (erhältlich aus kommerziellem (S)-1-Benzyl-3-pyrrolidinol z. B. nach Bhat, Krishna L.; Flanagan, Denise M.; Joullie, Madeleine M., Synth.Commun., EN, 15 (7) [1985] 587-598 oder Naylor, Alan; Judd, Duncan B.; Scopes, David I. C.; Hayes, Ann G.; Birch, Philip J., J.Med.Chem., EN, 37 (14) [1994] 2138-2144):

Unter Stickstoffatmosphäre werden zu 9 g (2S)-N-Formyl-2-phenylglycin und 5,5 ml N-Methylmorpholin in 250 mL THF bei -15°C 4,8 mL Ethylchlorformiat in 10 mL Tetrahydrofuran unter Röhren zugesetzt und nach 10 min Wartezeit eine Lösung von 6,2 g (3S)-3-Hydroxypyrrolidin-Hydrochlorid und 7 mL Triethylamin in 50 mL Dimethylformamid. Nach 18 Stunden Röhren wird der angefallene Niederschlag abgetrennt und entstandenes (2S)-N-Formyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxy-tetramethylenamid mit laborüblichen Methoden durch Aufkonzentrieren, und anschließende chromatographische Reinigung aus dem Filtrat isoliert.

1H-NMR: D6-DMSO; 3,0-3,8 (m), 4,25 (d), 5,0 (s,br), 5,7 (dd), 7,4 (ArH), 8,0 (ArH), 8,8 (CHO)

MS-FAB: (M+1), 221, 205, Kristalle Fp.: 97-101°C

$[\alpha]_D^{20} = +208, c=1$ in Methanol

Beispiel 2

(2S)-N-Carboxybenzyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid

Aus (2S)-N-Carboxybenzyl-2-phenylglycin (aus (S)-(+)-alpha-Aminophenyllessigsäure und Chlorkohlensäurebenzylester z. B. nach Jones, Raymond CF; Turner, Ian; Howard, Kevin J., Tetrahedron Lett., 34 (39) [1993] 6329-6332) und (3S)-3-Hydroxypyrrolidin (erhältlich aus kommerziellem (S)-1-Benzyl-3-pyrrolidinol z. B. nach Bhat, Krishna L.; Flanagan, Denise M.; Joullie, Madeleine M., Synth.Commun., EN, 15 (7) [1985] 587-598 oder Naylor, Alan; Judd, Duncan B.; Scopes, David I. C.; Hayes, Ann G.; Birch, Philip J., J.Med.Chem., EN, 37 (14) [1994] 2138-2144):

Unter Stickstoffatmosphäre werden 14,3 g (2S)-N-Carboxybenzyl-2-phenylglycin in 100 ml Tetrahydrofuran in der Kälte mit 5,5 ml 4-Methylmorpholin und einer Lösung aus 4,8 ml Ethylchlorformiat und 10 ml Tetrahydrofuran versetzt und dann 30 min gerührt. Dann wird eine Lösung aus 4,36 g (3S)-3-Hydroxypyrrolidin und 10 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 18 Stunden Röhren wird der angefallene Niederschlag abgetrennt und das gebildete (2S)-N-Carboxybenzyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid mit laborüblichen Methoden durch Aufkonzentrieren, Aufnehmen in einem organischen Solvens, Waschen mit einer wäßrigen Phase, erneutes Aufkonzentrieren und Kristallisation aus dem Filtrat isoliert.

1H-NMR: D6-DMSO+TFA; 5,1 (s), PhCH₂R

55 FAB-MS: 355 (M+1), 311, 196, 176

Konsistenz: Öl

$[\alpha]_D^{20} = +108, c=1$ in Methanol

Beispiel 3

(2S)-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylenamid

3.a)

Aus (2S)-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin (aus (S)-(+)-alpha-Aminophenyllessigsäure und Chlorkohlensäureethylester z. B. nach Bodurow, C. C.; Boyer, B. D.; Brennan, J.;

Bunnell, C. A.; Burks, J. E.; et al., Tetrahedron Lett., EN, 30 (18) [1989] 2321-2324) und (3S)-3-Hydroxypyrrolidin (erhältlich aus kommerziellem (S)-1-Benzyl-3-pyrrolidinol z. B. nach Bhat, Krishna L.; Flanagan, Denise M.; Joullie, Madeleine M., Synth. Commun., EN, 15 (7) [1985] 587-598 oder Naylor, Alan; Judd, Duncan B.; Scopes, David I. C.; Hayes, Ann G.; Birch, Philip J., J. Med. Chem., EN, 37 (14) [1994] 2138-2144).

Unter Stickstoffatmosphäre werden 16,7 g (2S)-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin in 100 ml Tetrahydrofuran in der Kälte mit 8,3 ml 4-Methylmorpholin und einer Lösung aus 7,1 ml Ethylchlorformiat und 20 ml Tetrahydrofuran versetzt und dann 60 min gerührt. Dann wird eine Lösung aus 6,5 g (3S)-3-Hydroxypyrrolidin und 30 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 18 Stunden Rühren wird der angefallene Niederschlag abgetrennt und das (2S)-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxy-tetramethylenamid mit laborüblichen Methoden durch Aufkonzentrieren, Aufnehmen in einem organischen Solvens, Waschen mit einer wässrigen Phase, erneutes Aufkonzentrieren und Kristallisation aus dem Filtrat isoliert.

3.b)

Aus (2S)-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin (s. o.) und (3S)-3-Hydroxypyrrolidin-Hydrochlorid (kommerziell erhältlich): Zu 11 g Ethylchlorformiat in 100 ml THF werden bei ca. -10°C eine Mischung von 24 g (2S)-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin mit 10 g Methylmorpholin in 100 ml THF dosiert. Es folgt nach einer Nachrührphase eine Mischung von 12 g (3S)-3-Hydroxypyrrolidin-Hydrochlorid in 10 ml VE-Wasser sowie eine Mischung von 10 g Methylmorpholin in 20 ml THF. Nach mehrstündigem Nachröhren und Phasentrennung wird das (2S)-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxy-tetramethylenamid mit laborüblichen Methoden durch Aufkonzentrieren, Aufnehmen in einem organischen Solvens, Waschen mit einer wässrigen Phase, erneutes Aufkonzentrieren und Kristallisation isoliert.

Die analytischen Daten zu den Varianten 3a und 3b entsprechen sich:

1H-NMR: D6-DMSO; 1,2 (t), 3-3,8 (m, br), 4,05 (q), 4,25 (s, br), 7,25-7,45 (m)

MS: 293 (M+ 1), 247, 178, 106

Kristalle Fp.: 124-126°C

$[\alpha]_D^{20} = +137$ C = 1 in Methanol

N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan der Formel IV

Beispiel 4

N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan = 1-[(3S)-3-Hydroxypyrrolidin-1-yl]-2-methyl-amino-2-phenylethan

Unter Stickstoff werden 2200 mL einer 1,08 molaren Lithiumaluminiumhydrid-Tetrahydrofuran-Lösung leicht erwärmt und unter Röhren eine Lösung aus 264 g (2S)-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxy-tetramethylenamid] und 1400 mL Tetrahydrofuran zudosiert. Nach dem Dosierungsende wird 3 Stunden refluxiert und die erkalte Reaktionslösung mittels einer Wasser/Tetrahydrofuran-Mischung hydrolysiert. Nach Natriumcarbonat-Behandlung und Abtrennung anorganische Bestandteile wird das Produkt mit laborüblichen Methoden aus dem Filtrat isoliert. Das ölige Rohprodukt bildet nach Aufreinigung mittels Kristallisation oder Chromatographie einen Feststoff.

1H-NMR: D6-DMSO; 2,1-3,1(m), 3,6(dd), 4,3(m), 7,15-7,35 (m)
MS: 220(M+), 205, 120, 100, 91
Aussehen: gelbliches Öl, welches chargenabh. durchkristallisiert
 $[\alpha]_D^{20} = +66,8$; c = 0,0938 g in 10 ml Methanol

Beispiel 5

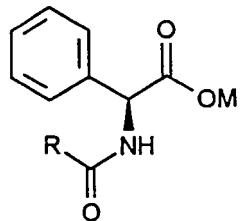
10 N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan]-Dihydrochlorid = 1-[(3S)-3-Hydroxypyrrolidin-1-yl]-2(S)-2-methyl-amino-2-phenylethan-Dihydrochlorid

15 Unter Stickstoff werden 2200 mL einer 1,08 molaren Lithiumaluminiumhydrid-Tetrahydrofuran-Lösung leicht erwärmt und unter Röhren eine Lösung aus 264 g (2S)-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxy-tetramethylenamid] und 1400 mL Tetrahydrofuran zudosiert. Nach dem Dosierungsende wird noch 3 Stunden refluxiert, dann abgekühlt und die Reaktionslösung mittels einer Mischung aus 80 ml Wasser und 400 ml Tetrahydrofuran hydrolysiert. Nach Natriumcarbonat-Behandlung und Abtrennung anorganische Bestandteile wird das Produkt mit laborüblichen Methoden aus dem Filtrat isoliert. Das ölige Rohprodukt wird in einem organischen, nicht wassermischbaren Lösungsmittel aufgenommen und mit einem Überschuss Salzsäure versetzt. Das kristalline Produkt wird isoliert und getrocknet.
1H-NMR: D6-DMSO; 3,4(m), 3,8(m), 4,2(m), 4,4(m), 4,9(m), 7,5 u. 7,8 (ArH)
Schmelzpunkt: 240-242°C
 $[\alpha]_D^{20} = -22,4$; c=1 in Wasser

Patentansprüche

1. Verfahren zur wahlweisen Herstellung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid oder N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid, dadurch gekennzeichnet, daß

a) ein N-substituiertes Phenylglycinderivat der Formel I



(I)

worin

R H, OR¹

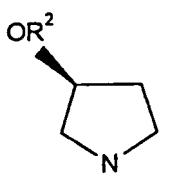
R¹ A, Aryl, Heteroaryl, Si(R³)₃, COR³

R³ H, A, Aryl, Heteroalkyl

A geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen

M H oder ein Kation aus der Gruppe Alkali-, Erdalkali-, Ammonium- oder Alkylammoniumionen bedeuten,

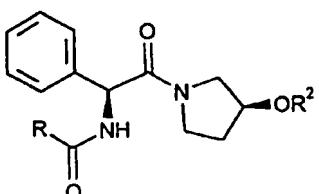
mit einer Verbindung der Formel II



(II)

5

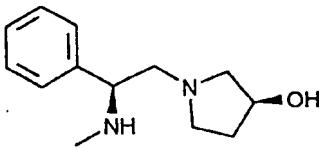
worin
 R^2 H, A, Aryl, Heteroalkyl, $Si(R^3)_3$, COR^3 und
 R^3 H, A, Aryl, Heteroalkyl
bedeuten
oder mit einem Säureadditionssalz der Verbin-
dung der Formel II, der Säuren HCl, HBr, HI,
 H_2SO_4 H_3PO_4 oder einer organischen Carbon-
säure, zu einer Verbindung der Formel III



(III)

25

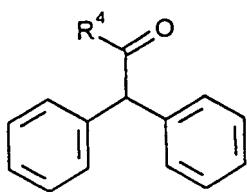
worin R und R^2 die oben gegebenen Bedeutungen
haben, umgesetzt wird,
b) anschließend durch Reduktion in eine Verbin-
dung der Formel IV



(IV)

30

umgesetzt wird, die gegebenenfalls in ein entspre-
chendes Säureadditionssalze der Säuren HCl,
HBr, HI, H_2SO_4 H_3PO_4 oder in ein Salz einer or-
ganischen Carbonsäure umgewandelt wird, und
c) die so erhaltene Verbindung der Formel IV mit
einer aktivierten Carbonsäure der Formel (V)



(V)

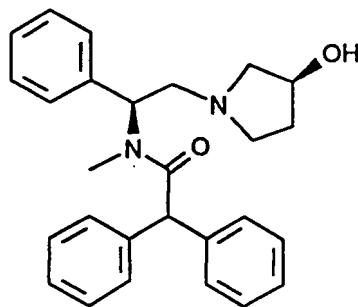
45

worin
 R^4 F; Cl, Br, I, OA, O-CO-A,
bedeutet,
zu der Verbindung der Formel VI

55

60

65



(VI)

umgesetzt wird,
die gegebenenfalls mit einer anorganischen Säure
aus der Gruppe HCl, HBr, HI, Schwefelsäure, Sul-
faminsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Ortho-
phosphorsäure, oder mit einer organischen Säure
in das zugehörige Säureadditionssalz überführt
wird,

wobei in Stufe a) Edukte in Abhängigkeit vom als
Endprodukt gewünschten Enantiomeren einge-
setzt werden.

2. N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyr-
rolidin-1-yl)-ethan]
N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrro-
lidin-1-yl)-ethan].

3. N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyr-
rolidin-1-yl)-ethan] als Zwischenprodukt zur Herstel-
lung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hy-
droxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid.

4. N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydrox-
ypyrrolidin-1-yl)-ethan] als Zwischenprodukt zur Her-
stellung von N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-
hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid.

5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekenn-
zeichnet, daß Verbindungen der Formel (I) verwendet
werden, in denen R die Bedeutung OR^1 mit R^1 A, Aryl,
Heteroaryl $Si(R^3)_3$, COR^3 und R^3 H, A, Aryl, Hetero-
alkyl besitzt.

6. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 und/oder 5, da-
durch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Verbin-
dungen (I) und (II) in einem aprotischen, vorzugsweise
polaren aprotischen Lösungsmittel bei einer Tempera-
tur von 0 bis 50°C, vorzugsweise bei Temperaturen
zwischen 20 und 30°C, erfolgt.

7. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprü-
che 1, 5, 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umset-
zung der Verbindungen (I) und (II) in einem Lösungs-
mittel aus der Gruppe Diethylether, Petrolether, Ace-
ton, Nitrobenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulf-
oxid, Tetrahydrofuran durchgeführt wird, wobei die
Edukte in dem Lösungsmittel in einer Konzentration
von 10 bis 30 % vorliegen.

8. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprü-
che 1, 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umset-
zung der Verbindungen (I) und (II) in Gegenwart eines
Hilfsreagenzes aus der Gruppe Phosphoroxytrichlorid,
Phosphorhalogenide der Wertigkeit III und V, Phosgen,
Dicyclohexylcarbodiimid, Tributylammoniumsalz des
Pyridins, Phenyldichlorphosphat, 2-Chlor-1,2,3-trini-
trobenzol, Phosphorsäureester, Chlorsulfonylisocya-
nat, $CH_3SO_2Cl-(C_2H_5)_3N$, $(C_6H_5)_3P-CCl_4-(C_2H_5)_3N$,
N,N'-Carbonyldiimidazol, N-(Alkylcarbonyl)-imida-
zole, Acetanhydrid, Essigsäurechlorid und Chloramei-
sensäureethylester sowie einer organischen oder anor-
ganischen Base erfolgt.

9. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Verbindungen (I) und (II) in Gegenwart einer Base aus der Gruppe Triethylamin, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Kalziumcarbonat, NaOH, KOH erfolgt. ⁵

10. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 5 bis 9 dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion der Verbindungen der Formel (III) in Gegenwart eines Hydridtransfer-Reagenzes aus der Gruppe ¹⁰ der Metallaluminiumhydride, vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid, der Metall-Alkoxy-aluminiumhydrid, vorzugsweise Li-Triethoxyaluminiumhydrid, der Metallborhydride, vorzugsweise NaBH₄, oder Boran, sowie gegebenenfalls in Gegenwart einer Lewis-¹⁵ säure, wie Bortrifluorid, in einem polaren aprotischen Lösungsmittel aus der Gruppe Diethylether, Petroether, Aceton, Nitrobenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran erfolgt.

11. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 und/oder 10, ²⁰ dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (III) als Edukt in einem Lösungsmittel in einer Konzentration von 10 bis 25% gelöst wird und das Hydrierungsprodukt durch Zugabe eines protonenliefernden Lösungsmittels im Gemisch mit einem aprotischen ²⁵ Lösungsmittel freigesetzt wird.

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

DELPHION

[My Account](#) [Search](#) [Search](#)

The Delphion Integrated View

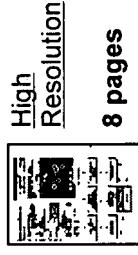
Get Now: [PDF](#) | [File History](#) | [Other choices](#)
View: [Expand Details](#) | [INPADOC](#) | [Jump to: Top](#)

Tools: Add to Work File: [Create new Work File](#) [Add](#)

[Go to: Derwent](#) [Email this to a friend](#)

>Title: **DE19647538A1: N-Substituted 2,2-di:phenyl-acetamide enantiomer preparation** [German]

Derwent Title: N-Substituted 2,2-di:phenyl-acetamide enantiomer preparation - from corresponding N-substituted phenyl:glycine derivative and 3-hydroxy:pyrrolidine compound, used e.g. as analgesic [Derwent Record]



Country: DE Germany
Kind: A1 Document Laid open (First Publication) i

Inventor: Bathe, Andreas, Dr.; Darmstadt, Germany 64283
Helfert, Bernd; Ober-Ramstadt, Germany 64372
Ackermann, Karl-August; Ober-Ramstadt, Germany 64372
Gottschlich, Rudolf, Dr.; Reinheim, Germany 64354
Stein, Inge, Dr.; Rodgau, Germany 63110
Budak, Jens; Darmstadt, Germany 64287

Assignee: **Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE**
[News](#), [Profiles](#), [Stocks](#) and More about this company

Published / Filed: 1998-05-20 / 1996-11-16

Application Number: DE1996019647538
IPC Code: Advanced: C07D 207/12;

Core: C07D 207/00;
IPC-7: C07B 57/00;
C07D 207/12;

ECLA Code: C07D207/12;
Priority Number: 1996-11-16 DE1996019647538
INPADOC Show legal status actions
Legal Status: None
Family:

First Claim:
[Show all claims](#)

1. Verfahren zur wahlweisen Herstellung von N-Methyl-N-(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid oder N-Methyl-N-[((1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid, dadurch gekennzeichnet, daß :

- a) ein N-substituiertes Phenylglycinderivat der Formel I

worin

R_1H , OR^1

R^1A , Aryl, Heteroaryl, $Si(R^3)_3$, COR^3

R^3H , A, Aryl, Heteroalkyl

A geradkettiger oder verzweigter Alkyrest mit 1 bis 6 C-Atomen

MH oder ein Kation aus der Gruppe Alkali-, Erdalkali-, Ammonium- oder Alkylammonium bedeuten,

mit einer Verbindung der Formel II

worin

R^2H , A, Aryl, Heteroalkyl, $Si(R^3)_3$, COR^3 und

R^3H , A, Aryl, Heteroalkyl

bedeuten

oder mit einem Säureadditionssalz der Verbindung der Formel II, der Säuren HCl , HBr , Hl , H_2SO_4 , H_3PO_4 oder einer organischen Carbonsäure, zu einer Verbindung der Formel II

worin R und R^2 die oben gegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt wird,

- b) anschließend durch Reduktion in eine Verbindung der Formel IV umgesetzt wird, die gegebenenfalls in ein entsprechendes Säureadditionssalz der Säuren HCl , HBr , Hl , H_2SO_4 , H_3PO_4 oder in ein Salz einer organischen Carbonsäure umgewandelt wird, und

- c) die so erhaltene Verbindung der Formel IV mit einer aktivierten Carbonsäure der Formel (V) umgesetzt wird, die gegebenenfalls in ein entsprechendes Säureadditionssalz der Säuren HCl , HBr , Hl , H_2SO_4 , H_3PO_4 oder in ein Salz einer organischen Carbonsäure umgewandelt wird, und

worin

R^4F ; Cl , Br , I , OA , $O-CO-A$, bedeuten,

zu der Verbindung der Formel VI umgesetzt wird,

die gegebenenfalls mit einer anorganischen Säure aus der Gruppe HCl , HBr , Hl , Schwefelsäure, Sulfaminsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Orthophosphorsäure, oder mit einer organischen Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt wird, wobei in Stufe a) Edukte in Abhängigkeit vom als Endprodukt gewünschten Enantiomeren eingesetzt werden.

Expand description

8 Description

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur wahlweisen Herstellung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid oder N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid sowie der neuen Verbindungen N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan] und N-Methyl-N-[(1R)-1-phenyl-2-((3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan], die als Zwischenprodukte in diesem Verfahren entstehen.

+ BEISPIELE

+ N-substituierte (2S)-2-Phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylbenamid] der Formel III aus (2S)-2-Phenylglycinen der Formel

+ Beispiel 1

+ (2S)-N-Formyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylbenamid]

+ Beispiel 2

+ (2S)-N-Carboxybenzyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylbenamid]

+ Beispiel 3

+ (2S)-N-Carboxyethyl-2-phenylglycin-N,N-[(3S)-3-hydroxytetramethylbenamid]

+ 3.a)

+ N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan der Formel IV

+ Beispiel 4

+ N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan = 1-[(3S)-3-Hydroxypyrrolidin-1-yl]-2-(2S)-2-methyl-amino-2-phenylethan

+ Beispiel 5

+ N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethan dihydrochlorid = 1-[(3S)-3-Hydroxypyrrolidin-1-yl]-2-(2S)-2-methyl-amino-2-phenylethan- Dihydrochlorid

8 Foreign References:

None
CHEMABS 129(03)027886N CAN129(03)027886N DERABS C98-287809 DERC98-287809
Info:



Nominate this for the Gallery...

